Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dietrich Plester

Histologische und cytologische Untersuchungen über die Wirkung von weiblichen Sexualhormonen am Kehlkopf weiblicher ovariektomierter Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus-Dieter Roll
aus Stuttgart

1974

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dietrich Plester

Histologische und cytologische Untersuchungen über die Wirkung von weiblichen Sexualhormonen am Kehlkopf weiblicher ovariektomierter Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus-Dieter Roll
aus Stuttgart

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. E. Körber
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Breuninger
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Plester

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0098

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1 - 4
Methodik	5
I. Versuchstiere, Applikation der Medikamente, Präparation der Organe, histologische und cytologische Aufarbeitung	5 - 7
II. Auswertung der histologischen und cytologischen Präparate	8 - 12
Ergebnisse	13 - 29
Besprechung der Ergebnisse	30 - 31
Zusammenfassung	32 - 33
Literaturverzeichnis	34 - 40

Einleitung

Veränderungen der weiblichen Stimme während den verschiedenen Cyclusphasen und der Schwangerschaft werden schon lange beobachtet und beschrieben. Sie werden auf den Einfluß der weiblichen Sexualhormone zurückgeführt. Ältere Autoren beschreiben klinische, in jüngerer Zeit wurden auch cytologische Untersuchungen durchgeführt.

I Menstruelle Dysodie

SCHÖNHARL (57) berichtet über Stimmstörungen der Singstimme während der Menstruation, die sich in einem Detonieren der Stimme und einer kurz dauernden Einbuße hoher Töne äußert. Bei gleichzeitiger phonischer Überanstrengung treten, wenn auch seltener, Fälle auf, wo sogar Stimmlippenblutungen beobachtet werden können (IMHOFER 30, NADOLECNY 47).

II Prämenstruelle Dysphonie

Neben Allgemeinbeschwerden wie Mißempfindungen im Beckenbereich, vorübergehendem Ödem, Gewichtszunahme, Reizbarkeit, Unruhe, Spannung der Brüste und Migräne werden Stimmstörungen genannt. Die Stimme ist rauh hauchig, unsicher und hat starke unwillkürliche Lautstärkenschwankungen. Das Kehlkopfbild im Spiegel ist normal (SMITH FRABLE 60). PERELLO (49) führt die Stimmänderung

auf eine Epithelverdickung unter dem Einfluß der erhöhten Östrogenproduktion zurück. WILL (71) erklärt sie mit Kongestionszuständen und Sekretionssteigerung vasomotorischen Ursprungs. LUCHSINGER und ARNOLD (45) erwägen eine Störung des Hormongleichgewichtes, die sekundär die neurovegetative Regulation beeinflussen soll.

III Laryngopathia gravidarum

KECHT und SCHÖN (36) prägten den Begriff der Laryngopathia gravidarum. Sie unterscheiden dabei eine mit Schwellungen einhergehende ödematöse, eine trockene und eine nervöse Form.

IMRE (32) beobachtete bei einer Untersuchung von mehr als 200 Frauen ein Dunkler- und Tieferwerden der Stimme während der Schwangerschaft, wobei die Sprechtöne um 2 - 6 Töne tiefer werden. Er fand leicht gelbrötliche Kehlkopfveränderungen nicht entzündlicher Art, die sich oft über die ganzen Stimmlippen ausbreiteten. Auch SCHREINER (58) berichtet von Veränderungen, die von einer samtartigen Auflockerung der rosarot gefärbten Aryfalten bis zur Krustenbildung an der Hinterwand des Larynx reichen, die aber wesentlich seltener sind.

IMHOFER (31) führte Untersuchungen an Kehlköpfen schwangerer Meerschweinchen aus. Er fand eine Auf-

lockerung des Epithels, vermehrte Durchwanderung von Lymphocyten, eine gesteigerte Abstoßung des Epithels, Quellung des Bindegewebes, die stellenweise bis zu einem Ödem gehen kann, Auseinanderdrängung der Fasern des Bindegewebes und eine gesteigerte Sekretion der Drüsen.

PICCONE (52) fand an den Kehlköpfen tragender Hunde und Kaninchen die gleichen feingeweblichen Bilder, nicht jedoch bei Tieren, die mit hohen Dosen von Schwangerenhormon behandelt wurden. Er nahm deshalb eine komplexe Wirkung während der Schwangerschaft an, die er durch Hormongaben nicht reproduzieren konnte.

IV Stimmveränderungen während der Menopause

Bei vielen Frauen kommt es zu einem Tieferwerden der Stimme, die SCHÖNHÄRL (57) auf eine Veränderung der inneren Sekretion zurückführt.

Cytologische Untersuchungen

Cytologische Untersuchungen als diagnostisches Hilfsmittel, die in der Gynäkologie und anderen Teilgebieten der Medizin schon verhältnismäßig lange üblich sind, wurden auch in der Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde eingeführt. Sie sind vor allem auf die Tumordiagnose ausgerichtet (FRIEDMAN 18, LIBERSAT 43,

PROBST und PFALTZ 53, CALOGERO 10, WHITACKER 70, TER PELWIJK 64, GRIPPAUDO 21, PERELLO 51, BRYAN and BRYAN 9, STAHLE und WIMANN 62, GASTPAR 19, FRABLE und OLSON 17, RUPPMANN 54).

Von hormonabhängigen cyclischen Veränderungen des Kehlkopfepithels, die sich in einer Zunahme der eosinophilen Zellen und der karyopyknotischen Kerne während der Eireife und der Menstruation äußern, berichten PERELLO und COMAS (51).

An der Mundschleimhaut fanden SCHREUS, DÖRNER und SCHÖLDGEN (59) eine cyclische Abhängigkeit. ENGELSCHALK (15) jedoch, der eine vergleichende Untersuchung an Vaginal-, Mund- und Uretherschleimhaut durchführte, verneint die Möglichkeit anhand von Mundabstrichen eine Follikelhormonwirkung zu beurteilen.

In der vorliegenden Arbeit soll im tierexperimentellen Versuch die Wirkung eines reinen Östrogenpräparates und einer Östrogen-Progesteron Kombination, entsprechend den Schwangerschaftsverhältnissen beim Tier, auf den Kehlkopf kastrierter weiblicher Ratten in histologischer und cytologischer Sicht untersucht werden.

Zur Kontrolle der Hormonwirkung wurden die Geschlechtsorgane histologisch und cytologisch untersucht.

Methodik

I. Versuchstiere, Applikation der Medikamente, Präparation der Organe, histologische und cytologische Aufarbeitung

Als Versuchstiere verwendeten wir ausgewachsene weibliche Ratten mit einem Gewicht von 250 bis 300 g.

An allen Ratten wurde eine doppelseitige Ovariektomie vorgenommen. 14 Tage nach der Kastration wurde mit dem Versuch begonnen. Die Versuchsdauer betrug 10 Tage. Als reines Östrogenpräparat wurde Östradiolbenzoat (Firmennahme: Progynon B oleosum von Schering), als Progesteronpräparat reines Progesteron (Proluton von Schering) genommen, das den Tieren subcutan appliziert wurde.

Der Versuch wurde an 25 Tieren ausgeführt.

Gruppe I, bestehend aus 7 Tieren, wurde als Kontrollgruppe genommen. Gruppe II, bestehend aus 9 Tieren, von denen eines am 3. Versuchstag starb, erhielt eine Östrogen-Progesteron Kombination. Sie entsprach den Verhältnissen wie sie KROC, STEINMETZ und BEACH (39) als schwangerschaftserhaltend beim kastrierten weiblichen Tier angeben.

Jedes Tier bekam pro Tag 2 mg Progesteron und 1/100 mg Östradiol in Olivenöl verdünnt 10 Tage lang, das sind ungefähr 8 mg Progesteron pro kg Körpergewicht und

0,04 mg Östradiol pro kg Körpergewicht. Dies entspricht einer Gesamtmenge von 20 mg Progesteron und 1/10 mg Östradiolbenzoat. Gruppe III, bestehend aus 9 Tieren, bekam 10 Tage lang 1,25 mg Östradiolbenzoat pro Tier und pro Tag, entsprechend 5 mg / kg Körpergewicht, also 12,5 mg pro Tier insgesamt. Die Tiere wurden am 1. und 11. Tag gewogen.

Am 4., 8. und 11. Tag wurde zur Kontrolle der Hormonwirkung an den Tieren mit einem Watteträger ein Vaginalabstrich durchgeführt, der letzte kurz vor der Tötung. Die Tötung erfolgte durch eine Überdosis von Äther.

Präparation

Bei der Präparation der Rattenkehlköpfe (s. Abb. 1) wurde die Trachea an der oberen Thoraxapertur aufgesucht und bis kurz vor den Ringknorpel des Kehlkopfes abgetragen. Dann wurde unter dem Operationsmikroskop mit einem dünnen mit Watte umwickelten Metallträger, vom caudalen Teil des Kehlkopfes vorgehend, ein Abstrich der Stimmbänder gemacht.

Sowohl der Vaginalabstrich, als auch der Kehlkopfabstrich, wurden mit Merckofixspray (der Firma Merck) fixiert und nach der Methode von PAPANICOLAOU gefärbt. Dann wurde mit leichtem Zug an der Zunge der Pharynx mit Ösophagus, Larynx und Resten der Trachea sowie

supra- und infrahyaler Muskulatur gewonnen. Daraus wurde der Larynx unter dem Operationsmikroskop freipräpariert.

Anschließend wurden die Vaginen mitsamt Uterus präpariert. Die Fixierung geschah dann folgendermaßen:

72 h Formalin, 4 h Wasser, Alkohol 50 % 1,5 h, 2 x 70 % je 1,5 h, 2 x 96 % je 1,5 h, 3 x abs. je 1,5 h, Aceton 1,5 h, Benzol 1,5 h, Paraffin I 1,5 h, Paraffin II 3 h.

Gießen und Aufblocken. Um die Stimmbandebene zu treffen, wurden die Kehlköpfe unter dem Operationsmikroskop geschnitten. Die Schnittdicke betrug 0,005 mm. Die übrige Bearbeitung erfolgte wie üblich. Die Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

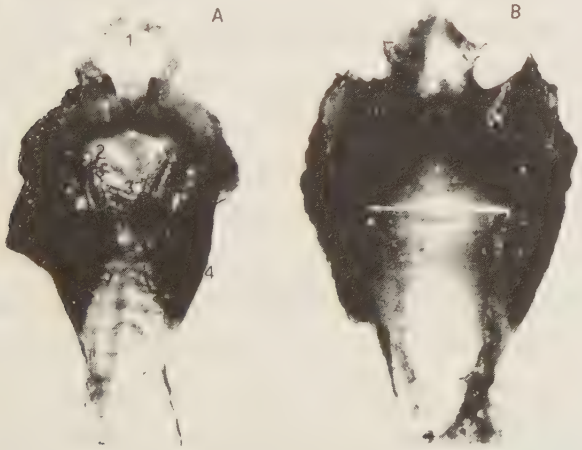

Abb. 1: A Rattenkehlkopf freipräpariert B von dorsal eröffnet. Der spreizende Draht hat eine Dicke von 0,195 mm. 1 Epiglottis 2 Aryknorpel 3 dorsale Kehlkopfmuskulatur 4 M. cricothyreoideus 5 Sinus piriformis. Vergr. 10fach

II. Auswertung der histologischen und cytologischen Präparate

1. Vagina

a) Histologie

Beurteilt wurde bei den mit Östrogen behandelten Tieren die Verhornung des Epithels (ALLEN und DOISY 3).

Bei den Östrogen-Progesteron behandelten Tieren wurde auf die Mucificierung geachtet, die typisch für die Schwangerschaft oder eine Östrogen-Progesteron-Wirkung ist (COURRIER 14, CLARKE 12, 13), während es bei alleiniger Progesteronwirkung zu keiner Beeinflussung des Vaginalepithels kommt (MARTIN 46).

b) Cytologie

Die cytologische Beurteilung erfolgte nach ALLEN und DOISY (3). Sie beschreiben die Abstrichbilder bei der Ratte folgendermaßen:

a) Diöstrus
   ausschließlich Leukocyten im Abstrich

b) Proöstrus
   fast ausschließlich kernhaltige Epithelzellen im Abstrich

c) Östrus
   ausschließlich kernlose Schollen im Abstrich

d) Metöstrus

Leukocyten, Epithelzellen, verklumpte Schollen und Schleim

Unter dem Einfluß von Östrogenen kommt es bei Ratten und Mäusen zunächst zu einer Proliferation, dann zu einer Keratinisierung der oberen Zellagen, die in das Lumen abgestoßen werden. Im Vaginalabstrich sind dann ausschließlich verhornte Schollen zu finden. Auf Grund dieser Tatsache wurde von ALLEN und DOISY ein Test entwickelt, der früher zur Standardisierung der Östrogene benutzt wurde. Beim Vaginalepithel der Frau kommt es zur Proliferation, zur Differenzierung in Basal, Parabasal-, Intermediär- und Superfizialzellen und zur Desquamation.

Zellproliferationen mit Oberflächenzellen mit bläschenförmigen Kernen und pyknotischen Kernen sind östrogener Herkunft, während Bilder mit Intermediärzellen und Oberflächenzellen mit bläschenförmigem Kern auch durch die Einwirkung von androgenem Hormon in Abwesenheit von Östrogenen hervorgerufen werden können (UFER 66). Progesteron allein ruft kaum eine Proliferation hervor.

2. Kehlkopf

a) Histologie:

aa) An den histologischen Schnitten (s. Abb. 2)

wurde nach Veränderungen geschaut, wie sie IMHOFER (31) und PICCONE (52) an den Kehlköpfen schwangerer Meerschweinchen, Hunde und Kaninchen beschreiben (s. Einleitung).

bb) Am mehrschichtigen Plattenepithel des Stimmbandes wurde die Anzahl der Epithelzellen bestimmt.

Dazu wurde an einer definierten Stelle beiderseits im Bereich der vorderen Stimmbandkommissur mit dem Mikrometerokular von Leitz Wetzlar bei 500facher Vergrößerung die Zellzahl auf einer Strecke von 0,0948 mm ausgezählt.

cc) Die Faserdicke des M. arythyreoideus externus wurde bestimmt. Zur Messung der Fasern wurden solche verwendet, die deutlich bindegewebig abgegrenzt waren.

Es wurden jeweils 10 Fasern pro Schnitt bei einer 312,5fachen Vergrößerung ausgezählt.

dd) Auf dieselbe Art und Weise wurde die Faserdicke des M. arythyreoideus internus bestimmt. Sie erfolgte an jeweils 10 Fasern pro Schnitt, die parallel zur Stimmbandebene verlaufen, bei einer 312,5fachen Vergrößerung. Daraus wurde die mittlere Faserdicke berechnet.

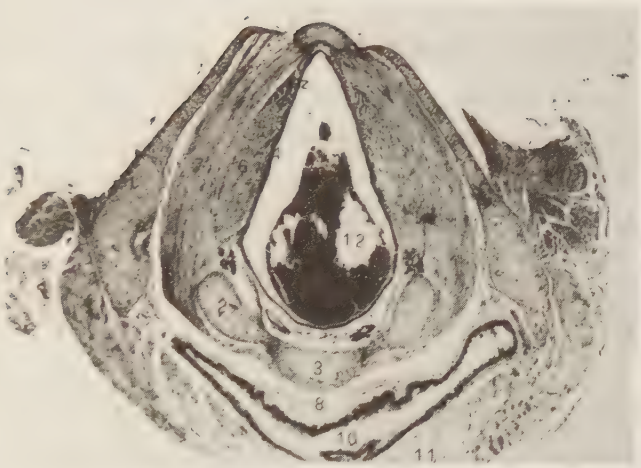

Abb. 2: Kehlkopf eines weiblichen Normaltieres
1 Schildknorpel 2 Aryknorpel 3 Ringknorpel 4 Stimmbandepithel 5 subepitheliales Bindegewebe 6 M.arythyreoideus internus (M. vocalis) 7 M. arythyreoideus externus 8 dorsale Kehlkopfmuskulatur 9 Fasern des M. cricothyreoideus 10 Ösophagus 11 Pharynxmuskulatur 12 Blut im Kehlkopflumen Vergr. 62,5fach

b) Cytologie:

Die Präparate, nach der Methode von PAPANICOLAOU gefärbt, wurden nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

1. Bestimmung des Eosinophilieindex

2. Bestimmung des Pyknoseindex

3. Beurteilung der vorhandenen Zellen nach dem Vorkommen von Basal-, Intermediär- und Superficialzellen.

Hierbei wurde nach der Beurteilung in der Gynäkologie vorgegangen. Basalzellen 1er, Parabasalzellen 2er, Intermediärzellen 3er und Superfizialzellen 4er Zellen, wobei nur Zellen mit pyknotischem Kern als 4er Zellen gezählt wurden.

4. Beurteilung des Reinheitsgrades der Abstriche.
   Sind Leukocyten vorhanden oder nicht?

5. Beurteilung der Lagerung der Zellen.
   Sind sie in Gruppen gelagert oder einzeln?

6. Da die Abstriche zahlenmäßig unterschiedlich waren, wurden sie noch auf ihren Reichtum an Zellen angeschaut.

Ergebnisse

1. Gewicht

Beim Vergleich zwischen Anfangs- und Endgewicht der Tiere, die am 1. und 11. Tag des Versuches gewogen wurden, ergaben sich zum Teil erhebliche Unterschiede. Die Kontrollgruppe I der kastrierten nichtgespritzten Tiere hatten eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 29 g pro Tier.

Bei der mit Östrogen-Progesteron behandelten Tiergruppe II war schon eine geringere Gewichtszunahme von rund 10 g pro Tier festzustellen.

Im Gegensatz dazu fiel bei der mit Östrogen behandelten Gruppe III eine allgemeine Gewichtsabnahme auf, die durchschnittlich 23 g betrug.

Zwischen dieser Gruppe und der Gruppe II (Östrogen-Progesteron) war der Gewichtsunterschied hoch signifikant (T 5.47659, P 0.00000, U 0.5).

Als ebenfalls hoch signifikant erwies sich der Unterschied zwischen Gruppe III und Gruppe I (Kontrolle) (T 5.86485, P 0.00000, U 2.0).

Als signifikant zeigte sich auch der Unterschied zwischen Gruppe I (Kontrolle) und Gruppe II (Östrogen-Progesteron) (T 2.45511, P 0.02878, U 8.0).
(siehe dazu Tab. 1, Abb. 3, Statistik Tab. 5).

Es bleibt zu erwägen, ob diese deutliche Gewichtsabnahme der mit Östrogen behandelten Tiere auf eine durch die Injektionen hervorgerufene Streßwirkung zurückzuführen ist, auf eine Wirkung der öligen Lösung auf den Intermediärstoffwechsel, oder ob es sich um eine spezifische hormonelle Wirkung des Östrogens handelt.

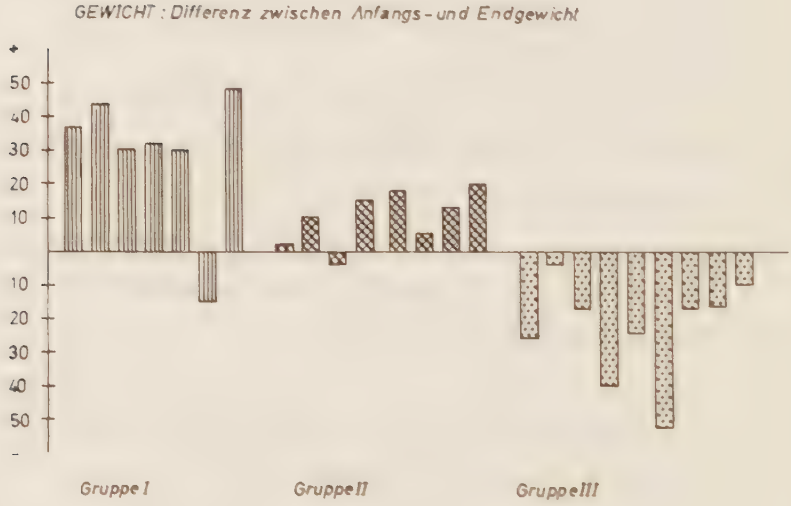

Abb. 3: Gewicht
Werte der Differenzen zwischen Anfangsgewicht, gewogen am 1. Tag und Endgewicht, gewogen am 11. Tag der verschiedenen Gruppen

2. Auswertung der Präparate:

I. Vagina

a) Histologie

Bei Durchsicht der Präparate zeigte die unbehandelte Kontrollgruppe ein atrophisches Vaginalepithel, an dem keine Verhornung zu sehen war (siehe Abb. 6).

Im Gegensatz dazu fand sich bei der mit Östrogen-Progesteron gespritzten Gruppe II schon eine deutliche Proliferation und Verhornung, aber auch Bilder mit einer ausgeprägten Mucificierung des Vaginalepithels, wie sie auch COURRIER (14) und CLARK (12, 13) unter Östrogen-Progesteron-Einfluß beschreiben (siehe Abb. 7).

Als am deutlichsten erwieß sich die Verhornung des Vaginalepithels bei den mit Östrogen gespritzten Tieren der Gruppe III. ALLEN und DOISY (3) beschreiben diese Verhornung als ein wichtiges Kriterium für die Östrogenwirkung bei Ratten und Mäusen (siehe Abb. 8).

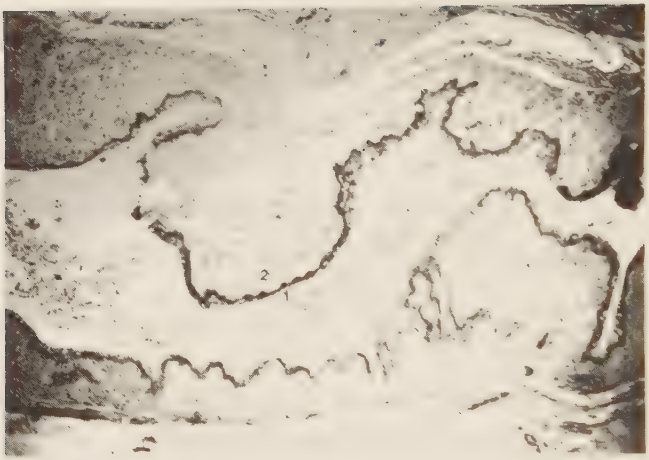

Abb. 6: Vaginalepithel kastriertes weibliches Tier 1 Epithel 2 Subepitheliales Bindegewebe keine Verhornung Vergr. 98fach

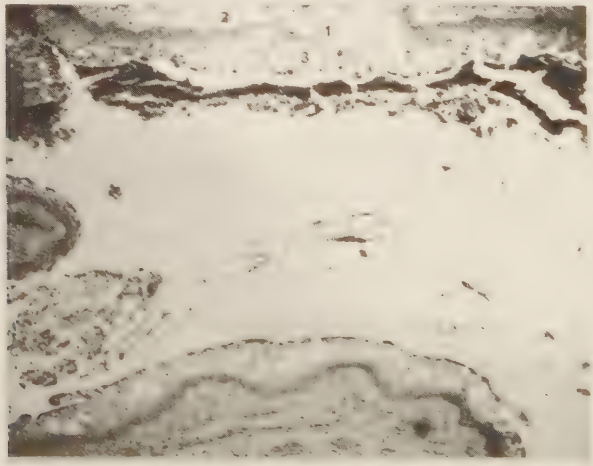

Abb. 7: Vaginalepithel eines mit Progesteron-Östrogen-behandelten Tieres 1 Vaginalepithel, Mucificierung deutlich ausgeprägt 2 subepitheliales Bindegewebe 3 Mucificierung Vergr. 98fach

Abb. 8: Vaginalepithel eines mit Östrogen behandelten Tieres ' Vaginalepithel Proliferation und Verhornung deutlich ausgeprägt ? subepitheliales Bindegewebe Vergr. 98fach

b) Cytologie

Die Abstrichbilder der Vagina waren genauso aussagekräftig wie die histologischen Bilder.

Die unbehandelte Kontrollgruppe I zeigte ein atrophisches Abstrichbild mit kleinen Zellen, die kleine Kerne und wenig Cytoplasma besaßen (siehe Abb. 9).

Dagegen fanden wir bei der Östrogen-Progesteron-Gruppe hauptsächlich Intermediärzellen, einige verschleimte Zellen und ab und zu einige Superfizialzellen (siehe Abb. 10).

Im Gegensatz zu diesen beiden Bildern bestanden die Zellen der Abstrichbilder der Östrogengruppe nur aus

kernlosen Schollen (siehe Abb. 11). Dieses Bild bezeichnen ALLEN and DOISY (3) als typisch für den Östrus bei Ratten und Mäusen. Es war schon auf den am 4. Tag gewonnenen Abstrichen zu sehen.

Abb. 9: Vaginalabstrich von kastriertem Tier ausgeprägtes atrophisches Bild Vergr. 390fach

Abb. 10: Vaginalabstrich eines mit Östrogen-Progesteron behandelten Tieres. Intermediärzellen und Oberflächenzellen Vergr. 390fach

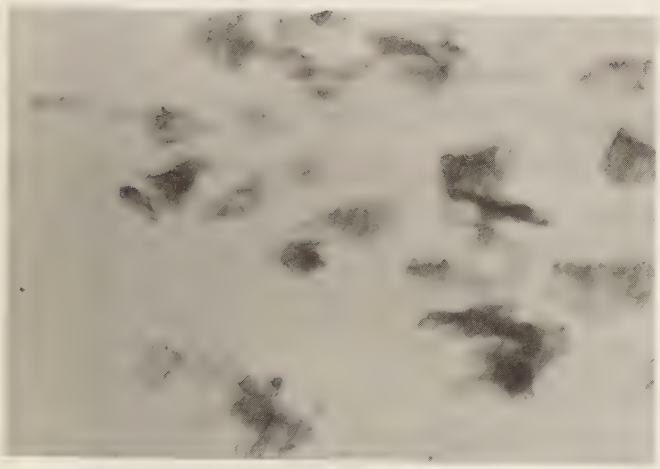

Abb. 11: Vaginalabstrich eines mit Östrogen behandelten Tieres deutliche Ausbildung des Schollenstadiums Vergr. 390fach

II. Kehlkopf

a) Histologie

aa) Wir fanden an den Kehlköpfen der Ratten keine Veränderungen, wie sie IMHOFER (31) und PICCONE (52) bei den Kehlköpfen schwangerer Meerschweinchen, Hunde und Kaninchen beschreiben.

bb) Bei den Zellzählungen am mehrschichtigen Plattenepithel des Stimmbandes ergaben sich folgende Ergebnisse:

Die Kontrolltiere der Gruppe I unterschieden sich nicht signifikant in der Zellzahl von den

Tieren der Gruppe II, die eine Östrogen-Progesteron-Kombination erhalten hatten (T 0.78130, P 0.44862, U 21.5). Ein hoch signifikanter Unterschied bestand jedoch zwischen den Tieren der Gruppe III (Östrogen) und der Kontrollgruppe (T 3.75517, P 0.00000, U 6.5). Als ebenfalls stark signifikant erwies sich der Unterschied zwischen Gruppe II (Östrogen-Progesteron) und Gruppe III (Östrogen) (T 2.80148, P 0.01273, U 11.5). In beiden Fällen wies die Östrogengruppe III eine Verminderung der Zellzahl gegenüber den anderen Gruppen auf (siehe Abb. 12, 13).

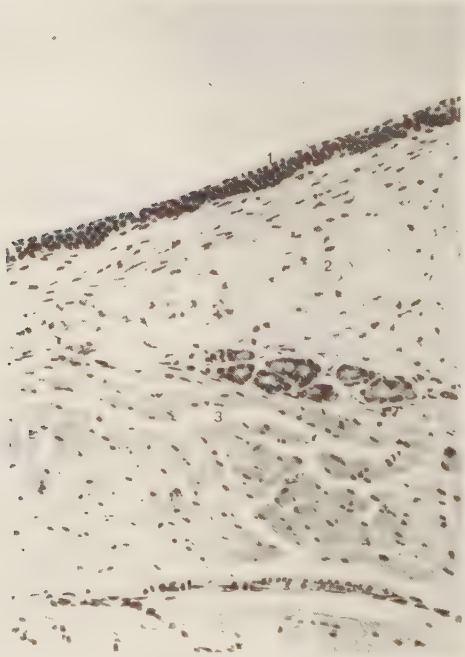

Abb. 12: Kehlkopfepithel, kastriertes Tier Ausschnittsvergrößerung aus definiertem Bereich an der vorderen Kommissur (z auf Abb. 2) 1 Plattenepithel 2 subepitheliales Bindegewebe 3 M. arythyreoideus internus Muskulatur etwas quer getroffen Vergr. 390fach

Abb. 13: Kehlkopfepithel, mit Östradiolbenzoat behandeltes Tier 1 Plattenepithel, 2 subepitheliales Bindegewebe 3 Fasern des M. arythyreoideus externus 4 Fasern des M. arythyreoideus internus 5 Schildknorpel Vergr. 390fach

cc) Beim Vergleich der Dickenmessungen der Fasern des M. arythyreoideus externus war kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu finden. Der Mittelwert der Faserdicke betrug bei den Kontrolltieren 0,0256 mm.

dd) Auch bei den Fasern des M. arythyreoideus internus konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen feststellen. Die mittlere Faserdicke betrug bei den Kontrolltieren 0,0130 mm. (Für die Ergebnisse bb), cc) und dd) siehe auch Tab. 2, 3, 4, 5 und Abb. 4, 5).

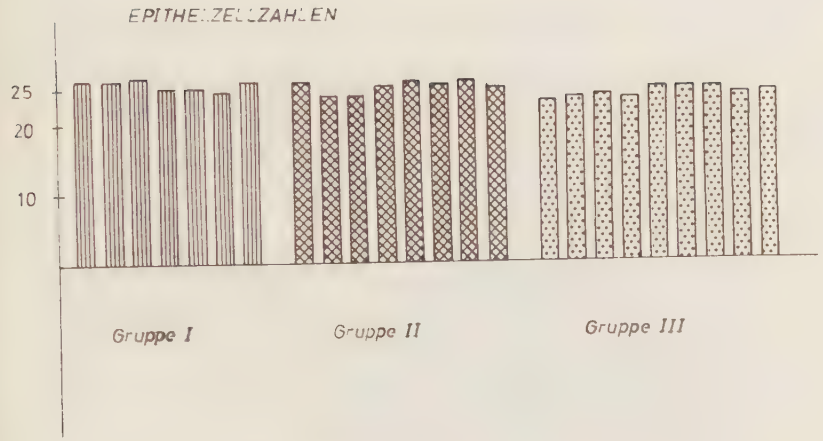

Abb. 4: Ergebnisse der Zählungen der Epithelzellen im Bereich z in Abb. 2

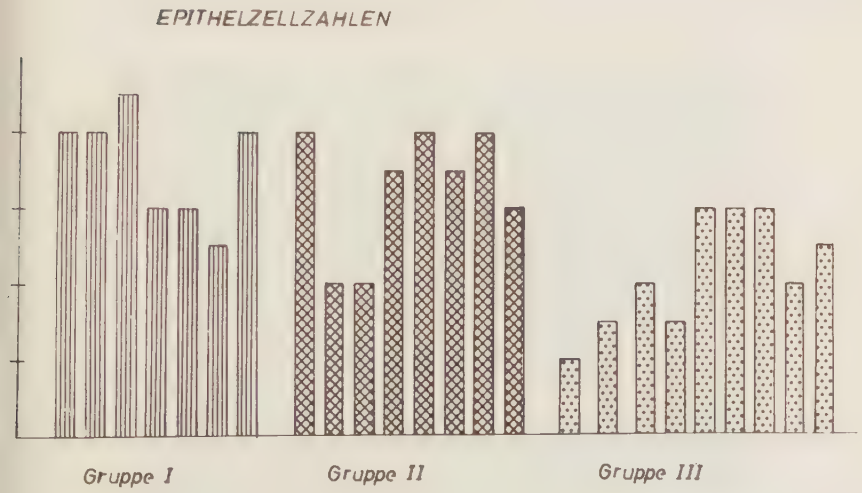

Abb. 5: Ergebnisse der Zählungen der Epithelzellen im Bereich z in Abb. 2
Ausschnitt aus Abb. 4 zur Verdeutlichung der Ergebnisse

b) Cytologie

Bei der Durchsicht und Beurteilung der Abstrichbilder konnten zwei der in der Methodik genannten Kriterien nicht verwendet werden. Die in der Methodik als erstes genannte Bestimmung des Eosinophilieindex konnte nicht erfolgen, da wir bei den Kehlkopfabstrichen der Ratte nur eosinophile Zellen feststellen konnten. Auch der Pyknoseindex fiel als Beurteilungskriterium weg, da bei den Abstrichbildern keine Zellen mit ausgeprägter Pyknose gefunden werden konnten.

So wurde versucht anhand der übriggebliebenen Kriterien, der Art der Zellen, der Reinheit der Abstriche, der Lagerung der Zellen, dem zahlenmäßigen Vorkommen der Zellen die Abstriche zu beurteilen. Es konnte hierbei jedoch kein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt werden (siehe Tab. 6, Abb. 14 und 15).

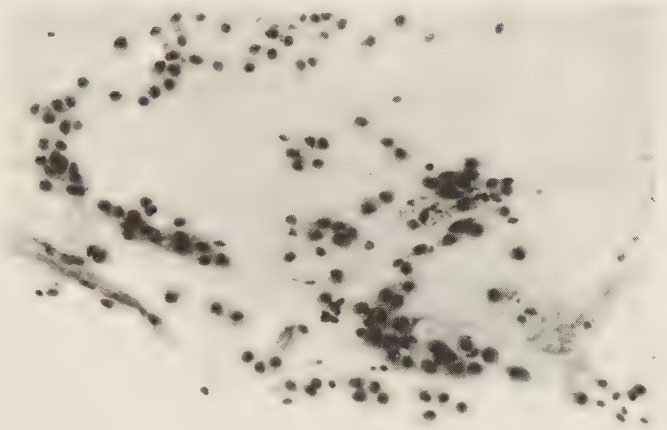

Abb. 14: Kehlkopfabstrich eines mit Östrogen behandelten Tieres Vergr. 390fach

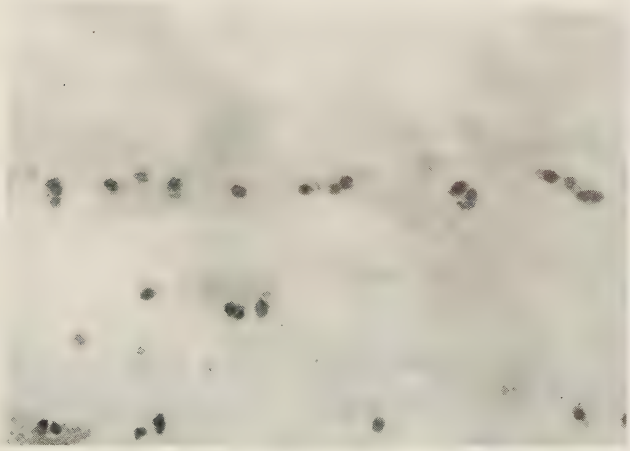

Abb. 15: Kehlkopfabstrich eines kastrierten Tieres Vrgr. 390fach

Tabelle 1

Gewichte

	Tier	Anfangs-gewicht	Endge-wicht	Differenz
Gruppe I	1	255	292	+ 37
	2	293	337	+ 44
	3	265	295	+ 30
	4	283	315	+ 32
	5	285	325	+ 30
	6	300	285	- 15
	7	292	340	+ 48
Gruppe II	1	310	312	+ 2
	2	270	280	+ 10
	3	302	298	- 4
	4	265	280	+ 15
	5	289	307	+ 18
	6	270	275	+ 5
	7	287	300	+ 13
	8	250	270	+ 20
Gruppe III	1	266	240	- 26
	2	261	257	- 4
	3	297	280	- 17
	4	305	265	- 40
	5	281	257	- 24
	6	292	240	- 52
	7	270	253	- 17
	8	281	265	- 16
	9	275	265	- 10

Tab. 1: Gewichte in g der verschiedenen Gruppen Anfangsgewichte, gewogen am 1. Tag, Endgewichte, gewogen am 11. Tag und Differenzen zwischen Anfangs- und Endgewicht

Tabelle 2

Werte der Kontrolltiere

Tier-Nr.	Epithelzellzahl	Breite der Externusfas.	Breite der Internusfas.
1	26	0,0252	0,0130
2	26	0,0259	0,0154
3	26,5	0,0261	0,0124
4	25	0,0245	0,0123
5	25	0,0256	0,0119
6	24,5	0,0263	0,0133
7	26	0,0253	0,0126

Tabelle 3

Werte der Tiere nach Progesteron-Östradiol

1	26	0,0270	0,0127
2	24	0,0259	0,0135
3	24	0,0256	0,0134
4	25,5	0,0259	0,0123
5	26	0,0258	0,0128
6	25,5	0,0261	0,0129
7	26	0,0280	0,0139
8	25	0,0280	0,0123

Tabelle 4

Werte der Tiere nach Östradiol

1	23	0,0256	0,0123
2	23,5	0,0269	0,0121
3	24	0,0266	0,0117
4	23,5	0,0257	0,0134
5	25	0,0274	0,0142
6	25	0,0246	0,0121
7	25	0,0257	0,0123
8	24	0,0270	0,0134
9	24,5	0,0252	0,0120

Tab. 2: Werte der kastrierten Tiere Epithelzellzahl 1, Dicke der Muskelfaser des M. arythyreoideus externus und des M. arythyreoideus internus

Tab. 3: Werte der mit Progesteron-Östradiol behandelten Tiere Epithelzellzahl, Muskelfaserdicke des M. arythyreoideus externus und des M. arythyreoideus internus

Tab. 4: Werte der mit Östradiolbenzoat behandelten Tiere Epithelzellzahl, Muskelfaserdicke des M. arythyreoideus externus und des M. arythyreoideus internus.

Tabelle 5

Statistik

Gruppe I Kontrollgruppe (kastriert)
Gruppe II Östrogen-Progesteron
Gruppe III Östrogen

	T	P	U
1. Gewichte			
G1-G2	+2.45511	0.02878	8.0
G1-G3	+5.86485	0.00000	2.0
G1-G3	+5.47659	0.00000	0.5
2. Epithelzellen			
G1-G2	+0.78130	0.44862	21.5
G1-G3	+3.75517	0.00000	6.5
G1-Ge	+2.80148	0.01273	11.5
3. Muskelfaserdicke Externus			
G1-G2	-2.25220	0.04217	13.0
G1-G3	-1.26805	0.22547	21.0
G2-G3	+0.98161	0.34186	24.0
4. Muskelfaserdicke Internus			
G1-G2	+0.02314	0.98189	23.0
G1-G3	+0.74985	0.46576	24.0
G2-G3	+1.02391	0.32211	21.0

Kritischer U-Wert	Tierzahl	Signifikanzniveau 5 %	2 %
	Tierzahl	U-Wert	
	7 8	10	7
	7 9	12	9
	8 9	15	11

Der U-Test nach Wilcoxon, Mann and Whitney, der im Gegensatz zum T-Test keine Normalverteilung voraussetzt, prüft die Nullhypothese:

Zwei unabhängige Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit. Ihre Verteilungsfunktionen sind gleich. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn der berechnete U-Wert kleiner oder gleich dem sogenannten kritischen U-Wert ist.

Der T-Test, der unter den Voraussetzungen gemacht wird, daß die den Stichproben zugrunde liegenden Grundgesamtheiten normal verteilt sind und die Varianzen unbekannt aber gleich sind, prüft die Nullhypothese:

Die Mittelwerte der beiden Normalverteilungen sind gleich. Das Signifikanzniveau gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, daß die Nullhypothese verworfen wird, obwohl sie richtig ist (SACHS,55).

Tab. 5: Ergebnisse der statistischen Vergleiche der einzelnen Tiergruppen

Tabelle 6

Gruppe	Tier	Zellanteile	Reinheit des Bildes	Zellagerung	Zellreichtum	Eosinophilie	Pyknose
I	1	2,3	Leuko	einzeln	wenig	ja	nein
	2	2,3	keine	Gruppe	wenig	ja	nein
	3	2,3	keine	Gruppe	viel	ja	nein
	4	2,3	keine	Gruppe	viel	ja	nein
	5	2,3	keine	Gruppe	viel	ja	nein
	6	2,3	Leuko	Gruppe	viel	ja	nein
	7	2,3	keine	Gruppe	viel	ja	nein
II	1	2,3	keine	Gruppe	wenig	ja	nein
	2	2	keine	Gruppe	wenig	ja	nein
	3	2,3	Leuko	2 Gruppen	wenig	ja	nein
				3 einzeln		ja	nein
	4	2,3	keine	Gruppe	wenig	ja	nein
	5	2,3	Leuko	Gruppe	wenig	ja	nein
	6	2,3	keine	Gruppe	wenig	ja	nein
	7	2,3	keine	Gruppe	mehr	ja	nein
	8	2,3	keine	Gruppe	mehr	ja	nein
III	1	2,3	keine	einzeln	wenig	ja	nein
	2				Ery	ja	nein
	3	2,3	keine	Gruppe	mehr	ja	nein
	4	2,3	keine	Gruppe	wenig	ja	nein
	5	2,3	Leuko	Gruppe	mehr	ja	nein
	6	2,3	keine	Gruppe	viel	ja	nein
	7	2,3	keine	Gruppe	viel	ja	nein
	8	2,3	keine	Gruppe	viel	ja	nein
	9	2,3	keine	Gruppe	viel	ja	nein

Tab. 6: Auswertung der Abstriche nach Zellanteilen, Reinheit des Bildes, Zellagerung, Zellreichtum, Eosinophilie und Pyknose

Besprechung der Ergebnisse

Histologisch sahen wir an den Vaginen gemäß den Beschreibungen von COURRIER (14) und CLARKE (12, 13) unter Progesteron-Östrogen-Einfluß eine Mucificierung des Vaginalepithels, unter Östrogeneinfluß eine Verhornung des Vaginalepithels, wie sie ALLEN und DOISY beschreiben (3). Auch die Vaginalabstriche entsprechen den Beschreibungen von ALLAN und DOISY.

An den Kehlköpfen der Ratten fanden wirkeine Veränderungen unter Progesteron-Östrogen-Einfluß im Sinne IMHOFERS (31) und PICCONES (52).

Bei den Zellzählungen am mehrschichtigen Plattenepithel der Rattenkehlköpfe ergab sich unter Östrogeneinfluß eine Verminderung der Zellzahl.

KAMBIC und LENART beschreiben bei Hunden unter Testoroneinfluß eine Dickenzunahme des Epithels.

Beim Vergleich der Dickenmessungen der Fasern des M. arythyreoideus externus wurde kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt.

SCHÄTZLE und HAUBRICH (56) fanden unter Testosteroneinfluß ebenfalls keine Dickenzunahme bei den Fasern

des M. arythyreoideus externus.

Auch bei den Fasern des M. arythyreoideus internus, der von SCHÄTZLE und HAUBRICH (56) als besonders empfindlich für hormonelle Einflüsse angenommen wird, da sie unter Testosterongaben eine Dickenzunahme feststellten, konnten wir keine Veränderung der Muskelfaserdicke beobachten.

Im Gegensatz zu PERELLO und COMAS (51), die bei Kehlkopfabstrichen von Frauen einen Anstieg des Eosinophilieindex und Pyknoseindex während der Eireife und Menstruation beschreiben, konnten wir bei den Kehlkopfabstrichen der Ratten nur eosinophile Zellen sehen und keine Zellen mit ausgeprägter Pyknose beobachten.

ENGELSCHALK (15) konnte bei Mundschleimhautabstrichen vom Menschen auch keine Pyknose finden und verneint deswegen, da er den Pyknoseindex als ein wichtiges Kriterium der hormonalen Wirkung ansieht, die Möglichkeit anhand von Mundschleimhautabstrichen eine hormonale Diagnostik zu betreiben.

Zusammenfassung:

Es wird über Veränderungen an Kehlkopf und Vagina nach Gaben von weiblichen Sexualhormonen an der kastrierten weiblichen Ratte berichtet.

Unter Gaben von Östradiolbenzoat war eine deutliche Hemmung der Gewichtszunahme an der kastrierten weiblichen Ratte festzustellen. Diese Hemmung zeigte sich unter der Kombination Östradiol-Progesteron weniger ausgeprägt.

Während cytologisch an der Vagina die typischen Veränderungen unter Östrogen oder Östrogen-Progesteron-Kombination festzustellen waren, ergab sich bei Abstrich im Kehlkopf in keinem Falle eine typische cytologische Veränderung.

Die alleinige Gabe von Östradiol bewirkte eine histologisch nachweisbare Hemmung der Epithelproliferation am Stimmbandepithel, während sich bei der Kombination Östrogen-Progesteron diese beschriebene Veränderung nicht nachweisen ließ.

Analog zu den Beschreibungen von SCHATZLE und HAUBRICH ließ sich eine unterschiedliche Dicke der Fasern des M. arythyreoideus externus und internus feststellen.

Ein Einfluß der weiblichen Geschlechtshormone oder Kombinationen auf die Muskelfaser ließ sich nicht belegen, während sich unter Gabe von Androgenen bekanntlich eine Dickenzunahme zeigt.

Bei den Versuchen konnten die von IMHOFER und PICCIONE beschriebenen histologischen Bilder am Kehlkopf des schwangeren Versuchstieres durch künstliche artifizielle Hormongaben nicht reproduziert werden. Ebenso konnten die Befunde von PERELLO und COMAS bezüglich cytologischen Veränderungen am Larynx im Tierexperiment nicht bestätigt werden. Die eigenen Versuche unterstützen die Angaben von ENGELSCHALK, der eine cytologische Diagnostik des weiblichen Zyklus an der Mundschleimhaut als unmöglich bezeichnet.

Die Hemmung der Epithelproliferation unter dem Einfluß von Östrogenen erscheint interessant in Beziehung zu Untersuchungen von LENART und KAMBIC, die ebenso wie frühere Untersuchungen an der Klinik unter Androgenen eine Förderung der Epithelproliferation am Stimmband feststellten. Dieser gefundene hormonelle Antagonismus bezüglich der Beeinflussung des Epithelwachstums im Kehlkopf bedarf noch weiterer Klärung.

Literaturverzeichnis:

1. Rodriquez Adrados, F. u. Y.J.C. Infante: Aportaciones al estudio de la citologia laringea; Acta-oto-rino-laring.ib.-amer.19, 583 - 603 (1968).

2. Allen, E. u. E. Doisy: An ovarian hormone; J. of Americ.med.Ass.81, 819 (1928).

3. Allen, E. u. E. Doisy: Allen-Doisy Test; J. of Americ.med.Ass.81, 819 (1928).

4. Arndt, H.J.: Zur Kenntnis hormonell bedingter Stimmstörungen bei Frauen; Arch. f. Ohr.-Nas.-u.Kehlk.Heilk. 182, 659 - 664 (1963).

5. Bauer, H.: Der Einfluß endokriner Störungen auf die Stimme; Wiener Klin.Wschr. 79, 46, 850 - 853 (1967).

6. Beck, J.: Beeinflussung des Kehlkopfes durch Hormone; Z. Laryng. Rhinol. 40, 446 - 446(1961).

7. Berendes, J.: Veränderungen der weiblichen Stimme durch virilisierende und anabole Hormone; Folia phoniat. (Basel) 14,265-271 (1962).

8. Bolk, Göppert, Kallins, Lubosch: Vergleichende Anatomie; Berlin und Wien, Urban & Schwarzenberg 1937, III. Bd.

9. Bryan, W.T.K. u. M. Bryan: Cytologic diagnosis in otolaryngology; Trans.Amer.Acad.Ophtal.Otolaryng. 63, 597 - 612 (1959).

10. Calogero, B. u. C. Franca: Aspetti della citologia exfoliativa normale e neoplastica della laringe; Arch. ital. Laring. 64, 487 - 497 (1956).

11. Carboniri, M. u. R. Fior: Epitelio del vestibulo nasal e ciclo mestruale; Arch.ital.otol. 69, 830 - 845 (1958).

12. Clarke, E. u. H. Selye: The overt and masked manifestations of folliculoid hormones; J. Pharmacol. exp. Ther. 78, 187 - 196 (1943).

13. Clarke, E. u. H. Selye: Further studies concerning the overt and masked actions of steroids; Amer. J. Physl. 139, 99 - 102 (1943).

14. Courrier, R.: Endocrinologie de la gestation; Paris 1945, A.S. Parkes a. R. Deaneasly, The ovarian hormones In: A.S.Parkes (ed) Marshall's physiology of reproduction Vol. III p. 570 - 828, London: Longmans, Green & Co, Ltd. 1966

15. Engelschalk, W.: Die Verwertbarkeit von Abstrichen aus der Vagina, der Mundhöhle und aus dem Urinsediment zur hormonalen Diagnostik; Münch.Med.Wschr. 103, 1437 - 1439(1961).

16. Forschner, L.: Ein Fall von Laryngopathia gravidarum; Mschr. Ohrenheilk. 69, 1132 - 1133 (1935).

17. Frable, W.J. u. R. Olson: Cytology and carcinoma of larynx; Arch. Otolaryng. 85, 50 - 52 (1967).

18. Friedman, I.: Exfoliative cytology as an aid in the diagnosis of tumors of the throat, nose and ear; J. Laryng. 65, 1 - 9 (1951).

19. Gastpar, H.: Exfoliativ- und blutzytologische Untersuchungen bei malignen Tumoren im Pharynx- und Larynxbereich; Fortschr. Med. 20 (1966) 783.

20. Gerosa, Horacio N. y Ethel Wells de Piccoli: Mutacion de voces; Sem. med. (B.Aires) 117, 1236 - 1243 u. 1255 (1960).

21. Grippaudo, M.: Il valore della citologia exfoliativa nella diagnosi dei tumori in otorinolaringologia;
Valsalva 34, 249 - 255 (1958).

22. Gutkina, A.V.: Luminiscenz - Cytologie; Methode der Diagnose des Pharyx und Larynx Karzinoms;
Vestn. Oto-rino-laring. 58 - 63 (1953)

23. Hagemann, E.: Ratte und Maus. Versuchstiere in der Forschung;
Walter de Gruyter & Co., Berlin 1960

24. Haller, I.: Indikation zur Behandlung mit Östrogen
Dtsch. med. Wschr. 92, 165 - 167 (1967)

25. Handbuch der Experimentellen Pharmakologie;
Bd. 22 1 u. 2: Die Gestagne
Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1968.

26. Haubrich, J.u. E. Schätzle, E. Stennert: Histologische und histochemische Untersuchungen zur Frage der Reversibilität von Kehlkopfveränderungen bei der weiblichen Maus nach Androgenbehandlung;
Z. Laryng.Rhinol. 49, 168 - 175 (1970)

27. Helwig, B.: Moderne Arzneimittel. Eine Spezialitätenkunde nach Indikationsgebieten für Ärzte und Apotheker;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBA Stuttgart 1967, 3. Auflage

28. Henning, N.u. S. Witte: Atlas der gastroenterologischen Cytodiagnostik;
Thieme-Verlag Stuttgart 1957.

29. Hong Soo Shim: The female cyclic influence and hormonal effects on the nasal mucous membrane and tissue mast cells in rats;
Kor.Choong Ang. Med. J. 1962, 194,
Ref. chem. Abstr. 59, 10434d (1963).

30. Imhofer, R.: Die Beziehungen der oberen Luftwege zum weiblichen Genitaltrakt der Schwangerschaft;
Münch. Med. Wschr. 1605 (1910).

31. Imhofer, R.: Über Schwangerschaftsveränderungen im Larynx;
Z. Laryng. 4, 745 - 759 (1916).

32. Imre, V.: Veränderungen der Stimme während der Schwangerschaft;
Fol. 3, 224 - 232 (1951).

33. Kambiĉ, V. u. I. Lenart: Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf die Kehlkopfschleimhaut des Hundes;
HNO (Berlin) 16, 327 - 330 (1968).

34. Kambiĉ, V., J. Lenart, V. Lenart, Z. Radsel: Beitrag zur Frage der Reversibilität bzw. Irreversibilität von Gewebsveränderungen, die bei Hunden nach der i.m. Verabreichung von Testosteron an der laryngealen Schleimhaut auftreten;
HNO (Berlin) 21, 300 - 303 (1973).

35. Kecht, B.: Zur Kenntnis der Laryngopathia gravidarum;
Z. Laryng. 30, 230 - 237 (1951).

36. Kecht, B. u. Schön: Zur Kenntnis der Schwangerschaftsveränderungen des Larynx;
Wien.Klin.Wschr. 1395 (1966).

37. Koburg, E.: Autoradiographische Untersuchungen zur Zellbildungsrate an den Epithelien des oberen Respirations- und Verdauungstraktes;
Arch. Ohr.-Nas.-u.Kehlk.Heilk. 180, 616 - 621 (1962).

38. Kroath, F.: Über die Änderung der Stimme nach Behandlung mit steroiden Hormonen;
Mschr. Ohrenheilk. 100, 366 - 369 (1966).

39. Kroc, R.L., B. G.Steinmetz u. V.L. Beach: The effects of oestrogens, progestagens and relaxin in pregnant and nonpregnant laboratory rodents;
Ann. N.Y. Acad.Sci. 75, 942 - 980(1959).

40. Kuschinsky, G.u. H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie;
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1970, 4. Auflage.

41. Leicher, H. u. J. Matzker: Die Einwirkung hormonaler Störung auf den Kehlkopf; Z. Laryng. 34, 569 - 578 (1955).

42. Lelkes, K.: Zytologische Untersuchungen auf der Mundschleimhaut; Öst. Z. Stomat. 56, 233 - 238 (1959).

43. Libersat, G.: Le cytodiagnostic en oto-rhino-laryngologie; Rev.Laryng. (Bordeaux) 72, 612 - 650 (1951).

44. Long, J.A., H. Evans: The östrus cycle in the rat and its associated phenomena; Mem.Univ. california 6 (1922) 1.

45. Luchsinger, R.: Die Stimme und ihre Störungen; Springer-Verlag 1970 Bd. 1.

46. Martin, L. u. P.J.Claringbold: The mitogenic action of oestrogensin the vaginal epithelium of the ovariectomized mouse; J. Endocr. 20, 173 - 186 (1960).

47. Nadoleczny, M.: Traitment hormonal de la voix eunuczoi. Rev. franc.Phoniat. H. 2. (1938).

48. Oreskovic, M.: Role of the sex hormones in the laryngeal tissue reconstruction; Ann. Otolaryng. Par. 77, 681 - 687(196

49. Perello, J.: La disfonia premenstrual; Acta. Oto-Rhino-Laryng. Iber.-Amer. 13, 561 (1962).

50. Perello, J.: Virilisation du larynx; Rev.Laryng. (Bordeaux) 85, 278 - 279 (1964).

51. Perello, J. u. J. Comas: La citologia exfoliativa de la laringe en el ciclo genital feminino; Acta-oto-rino-laring. ibo.-amer. 11, 301 - 306 (1960).

52. Piccone, L.: Laringe e gravidanza; Fol. gynaec. (Genova) 32,131 (1935).

53. Probst, R., C.R. Pfaltz: Über cytologische Diagnostik in der Oto-Rhino-Laryngologie; Arch. Ohr.-Nas.-u.Kehlk.Heilk. 164, 197 - 254 (1953).

54. Ruppmann, E.: Zytodiagnostische Untersuchungen im Bereich der oberen Luftwege; Akutelle Oto-Rhino-Laryng. Heft 1 54 - 89 (1969).

55. Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden; 3. Auflage, Berlin, Springer-Verlag 1972.

56. Schätzle, W.u. I. Haubrich: Histologische und histochemische Untersuchungen über die Beeinflussung des Mäusekehlkopfes durch Testosteronderivate; Arch. Ohr.-Nas.-u.Kehlk.Heilk. 187, 722 - 725 (1966).

57. Schönhärl, E.: Der Larynx als sekundäres Geschlechtsmerkmal und die sich daraus ergebende Beeinflussung der Stimme; Z. Laryng. Rhinol. 41, 354 - 367 (1962).

58. Schreiner, N.: Beitrag zur Kenntnis der schwangerschaftsbeeinflußten Schleimhautveränderungen im Gebiet der oberen Luftwege; Wschr. Ohrenheilk. 76, 351 - 364 (1942).

59. Schreus, H.Th. W.Dörner u. W. Schöldgen: Ein Beitrag zur cyclischen Allgemeinwirkung der Hormone; Hautarzt 4, 59 - 60 (1953).

60. Smith Frable, M.A.: Hoarsness, a symptom of premenstrual tension; Arch. Otolaryng. (Chicago) 75, 66 - 68 (1963).

61. Smolka, H. u. H.J. Soost: Grundriß mit Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik; Thieme-Verlag Stuttgart 1965.

62. Stahle, J. u. L.G.Wiman: Exfoliative cytoloty using sulfhydryl activity, acridine Orange and Morphologic staining procedures; Acta oto-laryng. (Stockh.) 55, 377 - 392 (1962).

63. Staemmler, M.: Über die Grenzen histologischer und cytologischer Diagnostik im Bereich der HNO-Krankheiten; HNO-Wegweiser 4, 350 (1955).

64. Ter Pelwijk, G.J.C.: Cytologic diagnosis of carcinoma laryngis; Pract. otol. etc. (Basel) 19, 438 (1957).

65. Terracol, M.J.: Les troubles larynges d'origine hormonale; Montpellier med. Ser. 3, 55, 226 - 236 (1959).

66. Ufer, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde Walter de Gruyter & Co, 3. Auflage Berlin 1966.

67. Vallancien, B. u. C. Dinville: Quelques cas de dysphonie consecutive a l'administration d'hormones males; J.franc. oto-rhino-laryng. 13, 277 - 285 (1964).

68. Varady-Szabo, Miklos: Schwangerschafts-Larynxveränderungen; Orv.Hetil 544 - 556 (1932).

69. de Vries, A.: Histologische Untersuchungen über die Wirkung von Östradiol am Kehlkopf und den Geschlechtsorganen der Maus; Inaugural-Dissertation Tübingen 1972;

70. Whitacker, C.W. u. E.E. Siegler: Exfoliative cytoloty of the larynx. A preliminary report; Laryngoscope 66, 113 - 118 (1956).

71. Will, I.: Heiserkeit vor den Periodenblutungen; Münch. med. Wschr. 102, 2605 (1960).

Herrn Professor Dr. H. Breuninger danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. de Vries danke ich für die Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 5. 12. 1948 wurde ich, Klaus-Dieter Roll, als Sohn des Johann Roll und seiner Frau Anna, geb. Frey, in Stuttgart geboren.

Mein Vater ist Zahnarzt in Stuttgart. 1955 trat ich in die dortige Grundschule ein und besuchte ab 1959 das Dillmann-Gymnasium, an dem ich 1967 das Reifezeugnis erhielt.

Im Winter 1967 begann ich das Studium der Zahnmedizin in Tübingen. Das Vorphysikum legte ich 1968, das Physikum 1970 ab. Am 12. Dezember 1972 bestand ich das Staatsexamen.

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681